

(10) 中华人民共和国专利局

(11) 公开号 CN 1065453A



(12) 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 92102352.9

[51] Int. Cl.⁴

C07C279 / 18

(43) 公开日 1992 年 10 月 21 日

[22] 申请日 92.4.4

[30] 优先权

[32] 91.4.5 [33] JP [31] 73202 / 91

[32] 91.6.19 [33] JP [31] 147644 / 91

[32] 91.9.4 [33] JP [31] 224306 / 91

[71] 申请人 大塚制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 石川广 安村贡一 森内英雄

樋口幸雄 玉冈寿

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

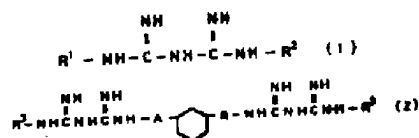
代理部

代理人 吴大德

A01N 47 / 44

说明书页数: 52 附图页数:

[54] 发明名称 双胍衍生物, 其制造方法和含有该衍



生物的消毒药

[57] 摘要

本发明提出式(1)或(2)双胍衍生物或其盐, 式中 R¹, R², R³ 和 A 如说明书定义。

该双胍衍生物或其盐宜作人畜或医疗器具消毒药有效成分。

(BJ)第1456号

20

权 利 要 求 书

1. 双胍衍生物或其盐，选自

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - \text{辛基双胍或其盐}$

$N^1 - (4 - \text{氯苄基}) - N^5 - (3, 4 - \text{二氯苄基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - \text{辛基双胍或其盐}$

$N^1 - \text{苄基} - N^5 - \text{十二烷基双胍或其盐}$

$N^1 - \text{苄基} - N^5 - \text{癸基双胍或其盐}$

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - (3 - \text{三氟甲基苄基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - (4 - \text{溴苄基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - (4 - \text{碘苄基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - (2, 4 - \text{二氯苄基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - (3, 4 - \text{二氯苄基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - (2, 3, 4 - \text{三氯苄基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - (3, 4 - \text{二甲基苄基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - (3, 4 - \text{亚甲二氧苄基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - (4 - \text{叔丁苄基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - (4 - \text{乙硫苄基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - (\text{正癸基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - (1, 1, 3, 3 - \text{四甲基丁基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - \text{己基}$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - (2 - \text{乙氧乙基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - [2 - (2 - \text{羟乙氧基}) \text{乙基}]$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - (3 - \text{二乙基氨基丙基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - [3 - (2 - \text{乙基己氧基}) \text{丙基}]$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - [(3 - \text{异丙氧基}) \text{丙基}]$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - [(2 - \text{二乙基氨基}) \text{乙基}]$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - [(3 - \text{丁基}) \text{丙基}]$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - [3 - (\text{二正丁基氨基}) \text{丙基}]$ 双胍或其盐

$N^1 - (4 - \text{氯苯基}) - N^5 - \text{环己基甲基双胍或其盐}$

$N^1 - (4 - \text{氯苯基}) - N^5 - (3 - \text{三氟甲基苯基}) \text{双胍或其盐}$

$N^1 - (4 - \text{氯苯基}) - N^5 - (4 - \text{乙硫苯基}) \text{双胍或其盐}$

$N^1 - (4 - \text{氯苯基}) - N^5 - (4 - \text{氯苄基}) \text{双胍或其盐}$

$N^1 - (4 - \text{氯苯基}) - N^5 - (2, 4 - \text{二氯苄基}) \text{双胍或其盐}$

$N^1 - (4 - \text{氯苯基}) - N^5 - (4 - \text{乙酰氨基苯基}) \text{双胍或其盐}$

$N^1 - (4 - \text{氯苯基}) - N^5 - (3, 4 - \text{亚甲二氧苯基}) \text{双胍或其盐}$

$N^1 - (4 - \text{氯苯基}) - N^5 - (3, 4 - \text{亚甲二氧苄基}) \text{双胍或其盐}$

$N^1 - (4 - \text{氯苄基}) - N^5 - \text{辛基双胍或其盐}$

$N^1 - (4 - \text{氯苄基}) - N^5 - (4 - \text{氯苄基}) \text{双胍或其盐}$

$N^1 - (4 - \text{氯苄基}) - N^5 - \text{癸基双胍或其盐}$

$N^1 - (4 - \text{氯苄基}) - N^5 - \text{十二烷基双胍或其盐}$

$N^1 - (4 - \text{氯苄基}) - N^5 - \text{异丁基双胍或其盐}$

$N^1 - (4 - \text{氯苄基}) - N^5 - (3, 4 - \text{二氯苯基}) \text{双胍或其盐}$

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苯基}) - N^5 - (3, 4 - \text{亚甲二氧苄基}) \text{双胍或其盐}$

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苯基}) - N^5 - \text{己基双胍或其盐}$

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苯基}) - N^5 - \text{癸基双胍的双胍或其盐}$

1, 1' - [1, 3 - 环己烷双(亚甲基)] - 双 [5 - (4 - 氯苯基) 双胍] 或其盐

1, 1' - [1, 3 - 环己烷双(亚甲基)] - 双 [5 - (4 - 碘苯基) 双胍] 或其盐

1, 1' - [1, 3 - 环己烷双(亚甲基)] - 双 [5 - (4 - 溴苯基) 双胍] 或其盐

1, 1' - [1, 3 - 环己烷双(亚甲基)] - 双 [5 - (2, 4 - 二氯苯基) 双胍] 或其盐

1, 1' - [1, 3 - 环己烷双(亚甲基)] - 双 [5 - (2, 4 - 二氟苯基) 双胍] 或其盐

1, 1' - [1, 3 - 环己烷双(亚甲基)] - 双 [5 - (4 - 叔丁苯基) 双胍] 或其盐

1, 1' - [1, 3 - 环己烷双(亚甲基)] - 双 [5 - (3, 4 - 二甲基苯基) 双胍] 或其盐

1, 1' - [1, 3 - 环己烷双(亚甲基)] - 双 [5 - (4 - 乙硫苯基) 双胍] 或其盐

1, 1' - [1, 3 - 环己烷双(亚甲基)] - 双 [5 - (3 - 三氟甲基苯基) 双胍] 或其盐

1, 1' - [1, 3 - 环己烷双(亚甲基)] - 双 [5 - (2 - 乙基己基) 双胍] 或其盐

1, 1' - [1, 3 - 环己烷双(亚甲基)] - 双 [5 - (3, 4 - 二氯苄基) 双胍] 或其盐

1, 1' - [1, 3 - 环己烷双(亚甲基)] - 双 [5 - (3, 4 - 二氯苯基) 双胍] 或其盐

1, 1' - [1, 3 - 环己烷双(亚甲基)] - 双(5 - 苄基双胍)或其盐和

1, 1' - [1, 3 - 环己烷双(亚甲基)] - 双[5 - (4 - 氯苄基)双胍]或其盐。

2. 双胍衍生物或其盐, 选自:

N¹ - (3, 4 - 二氯苄基) - N⁵ - (3, 4 - 二氯苄基)双胍或其盐

N¹ - (4 - 氯苄基) - N⁵ - (3, 4 - 二氯苄基)双胍或其盐

N¹ - 苄基 - N⁵ - 十二烷基双胍或其盐和

N¹ - (3, 4 - 二氯苄基) - N⁵ - 辛基双胍或其盐。

3. N¹ - (3, 4 - 二氯苄基) - N⁵ - 辛基双胍或其盐。

4. 权利要求3的双胍衍生物或其盐, 选自:

N¹ - (3, 4 - 二氯苄基) - N⁵ - 辛基双胍盐酸盐

N¹ - (3, 4 - 二氯苄基) - N⁵ - 辛基双胍乳酸盐

N¹ - (3, 4 - 二氯苄基) - N⁵ - 辛基双胍乙醇酸盐

N¹ - (3, 4 - 二氯苄基) - N⁵ - 辛基双胍甲磺酸盐

N¹ - (3, 4 - 二氯苄基) - N⁵ - 辛基双胍氢溴酸盐

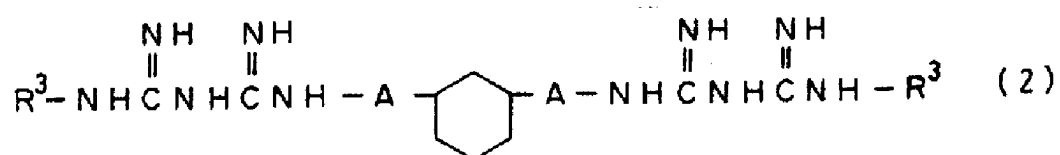
N¹ - (3, 4 - 二氯苄基) - N⁵ - 辛基双胍磷酸盐

N¹ - (3, 4 - 二氯苄基) - N⁵ - 辛基双胍二甲磺酸盐和

N¹ - (3, 4 - 二氯苄基) - N⁵ - 辛基双胍2盐酸盐。

5. N¹ - (4 - 氯苄基) - N⁵ - (3, 4 - 二氯苄基)双胍或其盐。

6. 下式双胍衍生物或其盐:

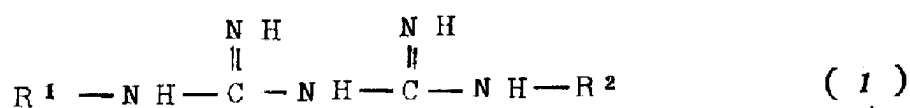


(式中 R^3 为有选自卤原子, 低级烷基, 卤代低级烷基或低级烷硫基的1-3个基团作为取代基的苯基, 苯环上可有卤原子作为取代基的苯基低级烷基或烷基, A为低级亚烷基)。

7. 1, 1' - [1, 3 - 环己烷双(亚甲基)] - 双 [5 - (3, 4 - 二氯苄基) 双胍] 或其盐。

8. 1, 1' - [1, 3 - 环己烷双(亚甲基)] - 双 [5 - (3, 4 - 二氯苄基) 双胍] 或其盐。

9. (a) 下式双胍衍生物或其盐制法:



(式中 R^1 为3, 4 - 二氯苄基, 4 - 氯苄基, 3, 4 - 二氯苄基, 3, 4 - 二氯苄基, 苄基或4 - 氯苄基, R^2 为辛基, 3, 4 - 二氯苄基, 十二烷基, 癸基, 3 - 三氟甲基苄基, 4 - 溴苄基, 4 - 碘苄基, 2, 4 - 二氯苄基, 3, 4 - 二氯苄基, 2, 3, 4 - 三氯苄基, 3, 4 - 二甲基苄基, 3, 4 - 亚甲二氧苄基, 4 - 叔丁基苄基, 4 - 乙硫苄基, 1, 1, 3, 3 - 四甲基丁基, 己基, 2 - 乙氧乙基, 2 - (2 - 羟乙氧基) 乙基, 3 - 二乙基氨基丙基, 3 - (2 - 乙基己氧基) 丙基, (3 - 异丙氧基) 丙基, (2 - 二乙基氨基) 乙基, (3 - 丁基) 丙基, 3 - (二正丁基氨基) 丙基, 环己基甲基, 3 -

三氟甲基苯基, 4-乙硫苯基, 4-氯苄基, 2, 4-二氯苄基, 4-乙酰氨基苯基, 3, 4-亚甲二氧苯基, 3, 4-亚甲二氧苄基, 辛基, 4-氯苄基, 癸基, 十二烷基, 异丁基, 3, 4-二氯苯基或己基) 所示, 选自

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - \text{辛基双胍或其盐}$

$N^1 - (4\text{-氯苄基}) - N^5 - (3, 4\text{-二氯苄基}) \text{双胍或其盐}$

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - \text{辛基双胍或其盐}$

$N^1 - \text{苄基} - N^5 - \text{十二烷基双胍或其盐}$

$N^1 - \text{苄基} - N^5 - \text{癸基双胍或其盐}$

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (3\text{-三氟甲基苯基}) \text{双胍}$

或其盐

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (4\text{-溴苄基}) \text{双胍或其盐}$

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (4\text{-碘苄基}) \text{双胍或其盐}$

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (2, 4\text{-氯苄基}) \text{双胍或}$

其盐

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (3, 4\text{-二氯苄基}) \text{双胍}$

或其盐

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (2, 3, 4\text{-三氯苄基})$

双胍或其盐

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (3, 4\text{-二甲基苄基}) \text{双}$

胍或其盐

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (3, 4\text{-亚甲二氧苄基})$

双胍或其盐

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (4\text{-叔丁苄基}) \text{双胍或其}$

盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - (4 - \text{乙硫苯基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - (\text{正癸基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - (1, 1, 3, 3 - \text{四甲基丁基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - \text{己基}$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - (2 - \text{乙氧乙基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - [2 - (2 - \text{羟乙氧基}) \text{乙基}]$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - (3 - \text{二乙基氧基丙基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - [3 - (2 - \text{乙基己氧基}) \text{丙基}]$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - [(3 - \text{异丙氧基}) \text{丙基}]$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - [(2 - \text{二乙基氨基}) \text{乙基}]$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - [(3 - \text{丁基}) \text{丙基}]$ 双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - [3 - (\text{二正丁基氨基}) \text{丙基}]$ 双胍或其盐

$N^1 - (4 - \text{氯苯基}) - N^5 - \text{环己基甲基}$ 双胍或其盐

$N^1 - (4 - \text{氯苯基}) - N^5 - (3 - \text{三氯甲基苯基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (4 - \text{氯苯基}) - N^5 - (4 - \text{乙硫苯基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (4 - \text{氯苯基}) - N^5 - (4 - \text{氯苄基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (4 - \text{氯苯基}) - N^5 - (2, 4 - \text{二氯苄基})$ 双胍或其

盐

$N^1 - (4 - \text{氯苯基}) - N^5 - (4 - \text{乙酰氨基苯基})$ 双胍或其

盐,

$N^1 - (4 - \text{氯苯基}) - N^5 - (3, 4 - \text{亚甲二氧苄基})$ 双胍

或其盐

$N^1 - (4 - \text{氯苯基}) - N^5 - (3, 4 - \text{亚甲二氧苄基})$ 双胍

或其盐

$N^1 - (4 - \text{氯苄基}) - N^5 - \text{辛基}$ 双胍或其盐

$N^1 - (4 - \text{氯苄基}) - N^5 - (4 - \text{氯苄基})$ 双胍或其盐

$N^1 - (4 - \text{氯苄基}) - N^5 - \text{癸基}$ 双胍或其盐

$N^1 - (4 - \text{氯苄基}) - N^5 - \text{十二烷基}$ 双胍或其盐

$N^1 - (4 - \text{氯苄基}) - N^5 - \text{异丁基}$ 双胍或其盐

$N^1 - (4 - \text{氯苄基}) - N^5 - (3, 4 - \text{二氯苄基})$ 双胍或其

盐

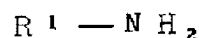
$N^1 - (3, 4 - \text{氯苯基}) - N^5 - (3, 4 - \text{亚甲二氧苄基})$

双胍或其盐

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苯基}) - N^5 - \text{己基}$ 双胍或其盐

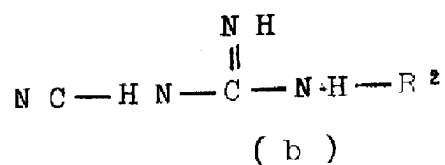
$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苯基}) - N^5 - \text{癸基}$ 双胍或其盐

其中将式 (a) 胺或其盐



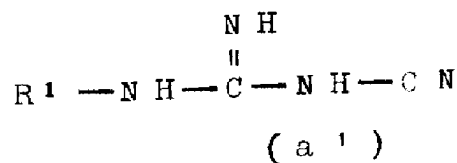
(a)

(式中R¹ 同上)与式(b) N¹ - 胍化合物反应

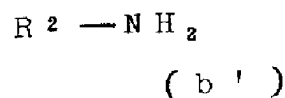


(式中R² 同上),

(b) 上述式(1)双胍衍生物或其盐制法, 其中将下式 N⁵ - 胍化合物



(式中R¹ 同上), 与下式胺或其盐反应

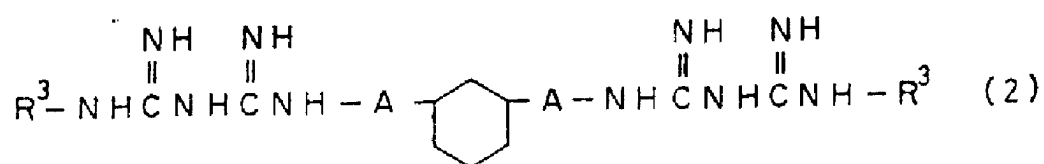


(式中R² 同上),

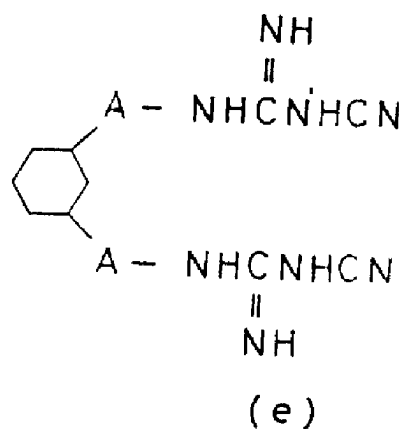
(c) N¹ - (3, 4 - 二氯苄基) - N⁵ - 苄基双胍或其盐制法, 其中将 N¹ - 氰基 - N³ - 苄基胍与 3, 4 - 二氯苄基胺或其酸加成盐反应或将 N¹ - (3, 4 - 二氯苄基) - N³ - 氰基胍与苄基胺或其酸加成盐反应,

(d) N¹ - (4 - 氯苄基) - N⁵ - (3, 4 - 二氯苄基) 双胍或其盐制法, 其中将 N¹ - 氰基 - N³ - (3, 4 - 二氯苄基) 胍与 4 - 氯苄胺或其酸加成盐或将 N¹ - (4 - 氯苄基) - N³ - 氰基胍与 3, 4 - 二氯苄胺或其酸成盐反应,

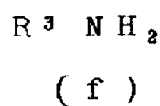
(e) 权利要求6的下式双胍衍生物或其盐制法:



(式中 A 和 R^3 同权利要求 6)，其中将下式 1, 1' - (1, 3 - 环己烷双(亚烷基)) - 双(3 - 胍)

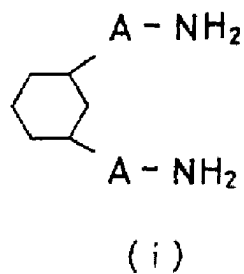


(式中 A 为低级亚烷基) 与下式胺或其盐反应

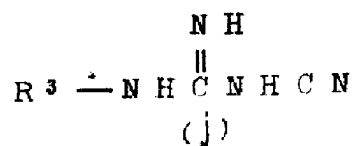


(式中 R^3 同上)，

(f) 权利要求 6 中式 (2) 双胍衍生物或其盐制法，其中将下式胺或其盐



(式中A同上)与下式氰胍化合物反应



(式中R³同上)。

10. 有效量权利要求1的双胍衍生物或其盐与其载体构成的消毒药组合物。

11. 有效量权利要求2的双胍衍生物或其盐与其载体构成的消毒药组合物。

12. 有效量权利要求3的双胍衍生物或其盐与其载体构成的消毒药组合物。

13. 有效量权利要求5的双胍衍生物或其盐与其载体构成的消毒药组合物。

14. 有效量权利要求6的双胍衍生物或其盐与其载体构成的消毒药组合物。

15. 有效量权利要求7或8的双胍衍生物或其盐与其载体构成的消毒药组合物。

说明书

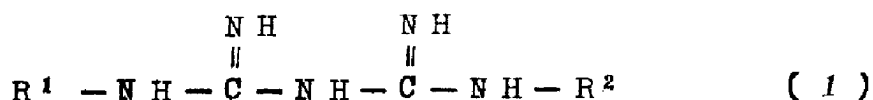
双胍衍生物，其制造方法 和含有该衍生物的消毒药

本发明涉及人畜和医疗器具等消毒用新双胍衍生物，其制造方法和含该衍生物的消毒药。

已知各种胍衍生物具有杀菌性，英国专利第1095902号说明书公开了1,4-二亚甲基环己烷形双胍衍生物。

本发明主要目的是提供活性比现有双胍衍生物高的新双胍衍生物或其盐，含该衍生物或其盐的消毒药。

达到上述目的的本发明单型双胍衍生物为下式：



(式中R¹为3,4-二氯苄基,4-氯苄基,3,4-二氯苄基,苄基或4-氯苄基,R²为辛基,3,4-二氯苄基,十二烷基,癸基,3-三氯甲基苄基,4-溴苄基,4-碘苄基,2,4-二氯苄基,3,4-二氯苄基,2,3,4-三氯苄基,3,4-二甲基苄基,3,4-亚甲二氧苄基,4-叔丁基苄基,4-乙硫苄基,1,1,3,3-四甲基丁基,己基,2-乙氧乙基,2-(2-羟乙氧基)乙基,3-二乙基氨基丙基,3-(2-乙基己氧基)丙基,

(3-异丙氧基)丙基, (2-二乙基氨基)乙基, (3-丁基)丙基, 3-(二正丁基氨基)丙基, 环己基甲基, 3-三氟甲基苯基, 4-乙硫苯基, 4-氯苄基; 2, 4-二氯苄基, 4-乙酰氨基苄基, 3, 4-亚甲二氧苄基, 3, 4-亚甲二氧苄基, 辛基, 4-氯苄基, 癸基, 十二烷基, 异丁基, 3, 4-二氯苄基或己基)所示, 特别是

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - \text{辛基双胍}$

$N^1 - (4\text{-氯苄基}) - N^5 - (3, 4\text{-二氯苄基}) \text{双胍}$

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - \text{辛基双胍}$

$N^1 - \text{苄基} - N^5 - \text{十二烷基双胍}$

$N^1 - \text{苄基} - N^5 - \text{癸基双胍}$

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (3\text{-三氟甲基苯基}) \text{双胍}$

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (4\text{-溴苄基}) \text{双胍}$

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (4\text{-碘苄基}) \text{双胍}$

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (2, 4\text{-二氯苄基}) \text{双胍}$

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (3, 4\text{-二氯苄基}) \text{双胍}$

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (2, 3, 4\text{-三氯苄基}) \text{双胍}$

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (3, 4\text{-二甲基苄基}) \text{双胍}$

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (3, 4\text{-亚甲二氧苄基}) \text{双胍}$

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (4\text{-叔丁苄基})$ 双胍

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (4\text{-乙硫苄基})$ 双胍

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (\text{正癸基})$ 双胍

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (1, 1, 3, 3\text{-四甲基丁基})$ 双胍

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - \text{己基}$ 双胍

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (2\text{-乙氧乙基})$ 双胍

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (2\text{-}(2\text{-羟乙氧基})$
乙基) 双胍

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (3\text{-二乙基氨基丙基})$
双胍

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (3\text{-}(2\text{-乙基己氧基})$
丙基) 双胍

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (3\text{-异丙氧基})$ 丙基)
双胍

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - ((2\text{-二乙基氨基})$ 乙
基) 双胍

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - ((3\text{-丁基})$ 丙基) 双
胍

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (3\text{-}(二正丁基氨基)$
丙基) 双胍

$N^1 - (4\text{-氯苄基}) - N^5 - \text{环己基甲基}$ 双胍

$N^1 - (4\text{-氯苄基}) - N^5 - (3\text{-三氟甲基苄基})$ 双胍

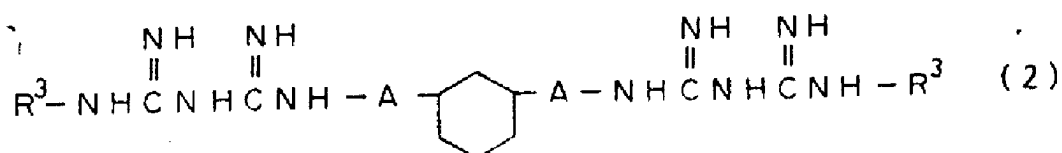
$N^1 - (4\text{-氯苄基}) - N^5 - (4\text{-乙硫苄基})$ 双胍

$N^1 - (4\text{-氯苄基}) - N^6 - (4\text{-氯苄基})$ 双胍
 $N^1 - (4\text{-氯苄基}) - N^6 - (2, 4\text{-二氯苄基})$ 双胍
 $N^1 - (4\text{-氯苄基}) - N^6 - (4\text{-乙酰氨基苄基})$ 双胍
 $N^1 - (4\text{-氯苄基}) - N^6 - (3, 4\text{-亚甲二氧苄基})$ 双胍
 $N^1 - (4\text{-氯苄基}) - N^6 - (3, 4\text{-亚甲二氧苄基})$ 双胍
 $N^1 - (4\text{-氯苄基}) - N^6 - \text{辛基}$ 双胍
 $N^1 - (4\text{-氯苄基}) - N^6 - (4\text{-氯苄基})$ 双胍
 $N^1 - (4\text{-氯苄基}) - N^6 - \text{癸基}$ 双胍
 $N^1 - (4\text{-氯苄基}) - N^6 - \text{十二烷基}$ 双胍
 $N^1 - (4\text{-氯苄基}) - N^6 - \text{异丁基}$ 双胍
 $N^1 - (4\text{-氯苄基}) - N^6 - (3, 4\text{-二氯苄基})$ 双胍
 $N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^6 - (3, 4\text{-亚甲二氧苄基})$ 双胍
 $N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^6 - \text{己基}$ 双胍
 $N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^6 - \text{癸基}$ 双胍的双胍

衍生物或其盐。

本发明双胍衍生物或其盐杀菌作用或抗菌作用比现有已知双胍高，因此本发明消毒药可含上述式(1)双胍衍生物或其盐作有效成分。

本发明还提供下式所示双型双胍衍生物或其盐：



(式中 R^3 为有选自卤原子, 低级烷基, 卤代低级烷基或低级烷硫基的1—3个基团作为取代基的苯基, 苯环上可有卤原子作为取代基的苯基低级烷基或烷基, A为低级亚烷基)。

该双胍衍生物(2)或其盐与双胍衍生物(1)同样具有高杀菌作用或抗菌作用, 因此本发明另一种消毒药可含上述式(2)双型双胍衍生物或其盐作有效成分。

以下说明中式(1)化合物称单型双胍衍生物, 式(2)化合物称双型双胍衍生物。

本发明式(1)单型双胍衍生物或其盐示于后续实施例。

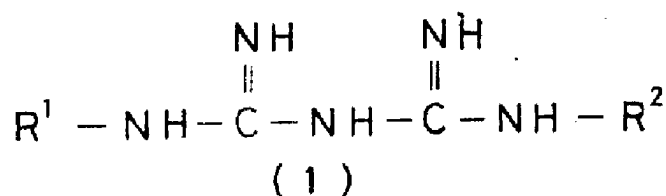
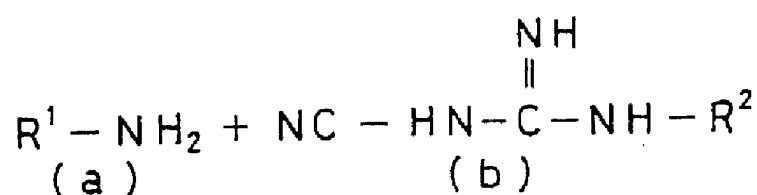
本发明单型双胍衍生物(1)为碱性化合物, 所以可与有机酸或无机酸反应形成相应酸加成盐, 酸例子可举出甲酸, 乙酸, 乳酸, 丁酸, 异丁酸, α -巯基丙酸, 三氟乙酸, 苹果酸, 富马酸, 琥珀酸, 琥珀酸单酰胺, 谷氨酸, 酒石酸, 草酸, 柠檬酸, 乙醇酸, 葡萄糖酸, 糖质酸, 抗坏血酸, 青霉酸, 安息香酸, 苯二酸, 水杨酸, 氨基酸, 苯磺酸, 对甲苯磺酸, 甲磺酸, 盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 磷酸, 硝酸, 碳酸等, 但不仅限于此。根据形成酸加成盐的双胍衍生物与酸之比率, 可使用该比率为1:1或1:2等各种比率的盐, 但不仅限于此。

作为酸加成盐, 可采用将酸与碱直接混合, 也可将其中一种或两者溶于水等溶剂后混合, 或将酸或碱加入溶剂中进行溶解混合等通常的成盐办法而制成。反应后若所得酸加成盐在反应介质中不溶或难溶则过滤, 若在反应介质中可溶则将反应介质蒸发而回收。

该酸加成盐自身即具有高杀菌作用或抗菌作用, 而且可与游离碱精制, 分离后一起应用, 该酸加成盐优选为医用盐。

本发明单型双胍衍生物(1)可与金属盐形成稳定配位化合物。该配位化合物也具有杀菌作用。该配位化合物，其衍生物或其酸加成盐可通过与规定量金属盐，优选V，Cr，Mn，Co，Ni，Cu，Zn，Pd，Re，Os等重金属盐反应而得。

以下说明本发明单型双胍衍生物(1)制法。

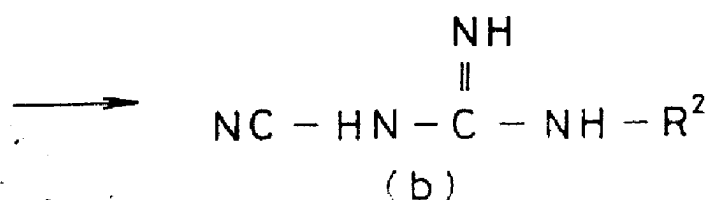
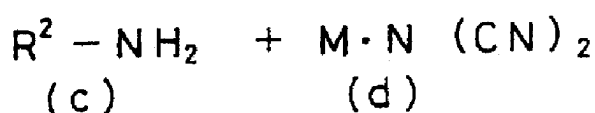


(式中R¹和R²同上)。

如上所示，本发明单型双胍衍生物(1)可将式(a)胺与式(b)N¹-氰基胍反应而得，其中用约等m o l量胺(a)和化合物(b)且胺(a)还可为盐酸盐等适当酸加成盐形态。

上述两成分(a)和(b)可在有或没有惰性溶剂，如2-乙氧乙醇，2-甲氧乙醇，邻二氯苯等存在下加热进行反应。生成物为酸加成盐时可与氢氧化钠等碱反应而变成游离碱，或按离子交换等办法变成其它酸加成盐。

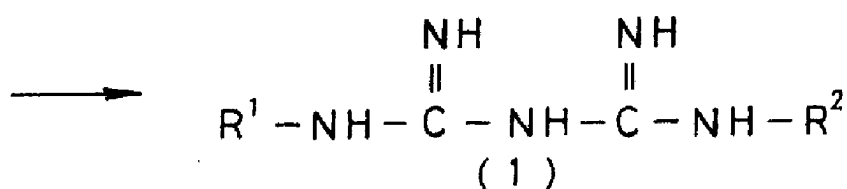
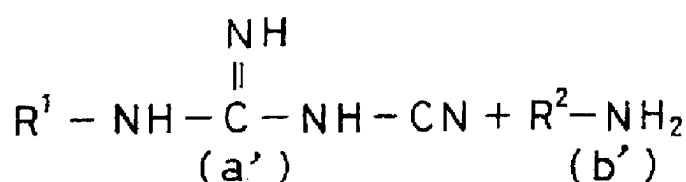
式(b)初始物料例如可按下式反应制成。



(式中 M 为碱金属, R^2 同上)。

式 (c) 胺或其酸加成盐 (盐酸盐等) 与双氰胺碱金属盐 (d) (例如双氰胺钠, 双氰胺钾盐等) 在惰性溶剂中反应而得。

本发明单型双胍衍生物 (1) 可按下列式反应制成。



(式中 R^1 和 R^2 同上)。

该反应在同于上述反应的条件下进行。

以下说明本发明双型双胍衍生物 (2)。

上述式 (2) 中 R^3 的卤原子可为如氯, 溴, 碘, 氟。

本发明双型双胍衍生物 (2) 具体例如下。

低级烷基可为如甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基，正戊基，正己基等 1—6 碳直链或支链低级烷基。

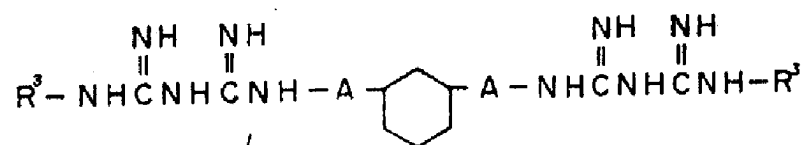
卤代低级烷基可为如一氯甲基，一溴甲基，一氟甲基，一碘甲基，二氯甲基，二溴甲基，二氟甲基，二碘甲基，三氯甲基，三溴甲基，三氟甲基，三碘甲基，3—氯丙基，3—氟丙基，2，3—二氯丙基，3，3，3—三氯丙基，3—氯—2—甲基丙基，4—氯丁基，4—氟丁基，5—氯戊基，6—氯己基，6—氟己基等 1—3 个卤原子取代的 1—6 碳卤代低级烷基。

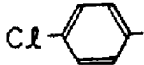
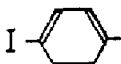
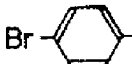
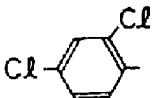
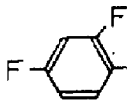
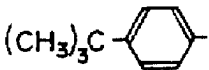
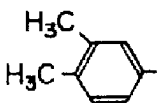
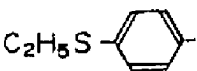
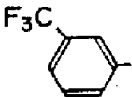
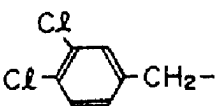
低级烷硫基可为如甲硫基，乙硫基，正丙硫基，异丙硫基，正丁硫基，异丁硫基，叔丁硫基，正戊硫基，正己硫基等有 1—6 碳直链或支链烷基的低级烷硫基。

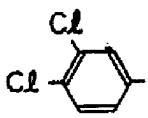
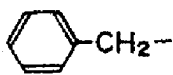
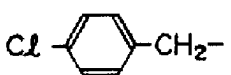
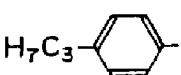
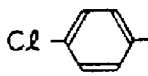

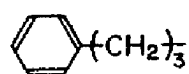
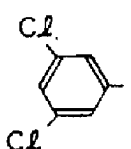
苯环上可有卤原子取代基的苯基低级烷基可为如苯甲基， α -苯乙基， β -苯乙基，3-苯丙基，二苯甲基，三苯甲基，4-氯苯甲基，3-氯苯甲基，2-氯苯甲基，3，4-二氯苯甲基，4-氟苯甲基，3，4-二氟苯甲基，4-氯苯乙基，3，4-二氯苯乙基等可有 1—3 个卤原子的苯基 1—6 碳低级烷基。

取代基 R^8 所用烷基可为如 6—16 碳直链或支链烷基，如正己基，正庚基，正辛基，正壬基，正癸基，正十一烷基，正十四烷基，正十六烷基，2-乙基—1-己基，2-乙基—1-庚基，2-庚基，2-辛基，1，1，3，3，-四甲基丁基等。

低级亚烷基可为如亚甲基，甲基亚甲基，亚乙基，二甲基亚甲基，三亚甲基，1-甲基—1-三亚甲基，2-甲基三亚甲基，2，2-二甲基三亚甲基，四亚甲基，五亚甲基，六亚甲基等 1—6 碳亚烷基。



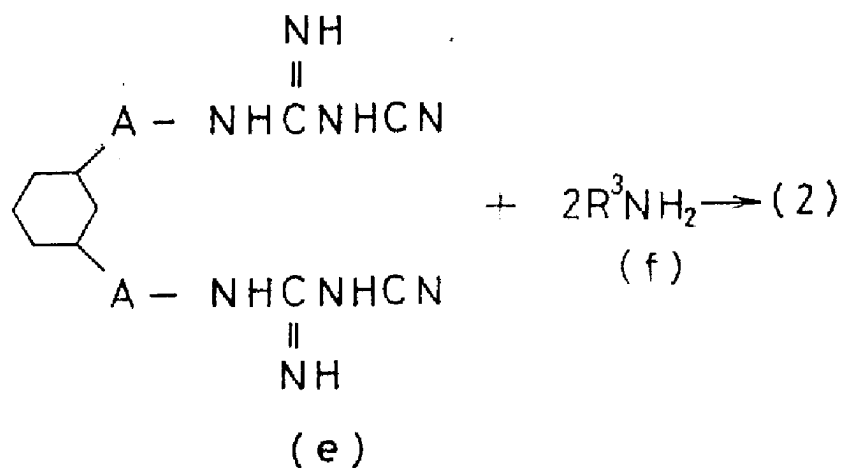
R^3	A
	$-\text{CH}_2-$
	"
	"
	"
	"
	"
	"
	"
	"
	"

R^3	A
	$-\text{CH}_2-$
	"
	"
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
	"
	$-\text{CH}_2-$
	"
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\overset{\text{C}_2\text{H}_5}{\underset{ }{\text{CH}}}\text{CH}_2-$	"
	$-(\text{CH}_2)_3-$
$\text{H}_3\text{C}-$	$-\text{CH}_2-$
$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-$	"

本发明双型双胍衍生物为碱性化合物，可用于上述单型双胍衍生物与各种有机酸或无机酸反应而成酸加成盐。

双型双胍衍生物本身具有高杀菌效果和静菌效果，而且可与游离碱精制，分离后一起应用，该酸加成盐优选为医用盐。本发明双型双胍衍生物(2)可同于上述单型双胍衍生物(1)与金属盐形成稳定配位化合物，该配位化合物也具有杀菌效果。

本发明双型双胍衍生物(2)例如可按式反应制成。

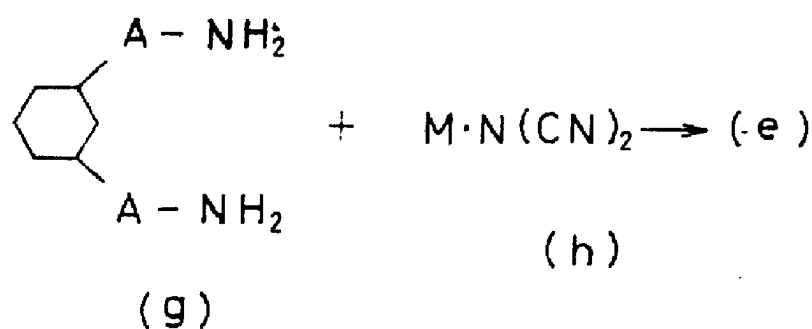


(式中A和R³同上)。

如上所示，本发明双型双胍衍生物(1)可将式(e)1, 1'-[1, 3-环己烷双(亚烷基)]-双(3-氰胍)与式(f)胺反应而得，其中相对于化合物(e)用2倍mol量胺(f)，且胺(f)可呈盐酸盐等适当酸加成盐形态。

上述两成分(e)和(f)可在有或没有惰性溶剂(如2-乙氧乙醇，2-甲氧乙醇，邻二氯苯等)存在下加热进行反应。生成物为酸加成盐时可与氢氧化钠等碱反应而变成游离碱，或按离子交换等办法变成其它酸加成盐。

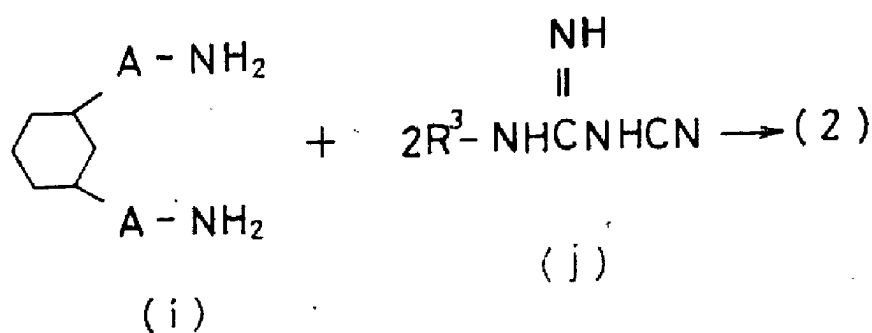
式 (e) 初始原料例如可按下式反应制成。



(式中 M 为碱金属, A 同上)。

式 (g) 二胺或其酸加成盐 (盐酸盐等) 与双氰胺碱金属盐 (例如双氰胺钾, 双氰胺钠盐等) 在惰性溶剂中反应而得。

本发明双型双胍衍生物 (2) 可按下式反应制成。



(式中 A 和 R³ 同上)。

如上所示, 双型双胍衍生物 (2) 可将式 (1) 二胺或其酸加成盐 (盐酸盐等) 与式 (j) 氰胍化合物在有或没有惰性溶剂存在下反

应而得，其中反应加热进行。相对于二胺(1)可用约2倍mol量胍化合物(3)。

本发明双胍衍生物(1)、(2)或其盐的抗菌活性(杀菌或抗菌作用)均比现有双胍衍生物高，而且均具有抗病毒活性。本发明双胍衍生物(1)、(2)或其盐不仅抗菌谱宽，而且速效性、稳定性、安全性等优异，还有活性长时间持续的效果。此外，无刺激性和无臭，可溶于水。特别是反述实施例1-4化合物及其盐的上述特征优异，其中尤其是实施例1化合物及其盐不仅具有上述特点，而且有抗菌谱更广，短时间杀菌活性高，药效持续时间长，无染色、发臭、异味等问题，毒性低等方面的优越性。本发明化合物的盐，不仅具有上述特点，而且有溶解性高，刺激性和毒性低，安全性高等方面的优越性。

因此，本发明双胍衍生物(1)、(2)或其盐可用作人畜和医疗器具等消毒药之有效成分。本发明消毒药是将上述双胍衍生物(1)、(2)或其盐按规定量溶于水或有机溶剂中以分散或悬浮溶液形态得以应用，代表性例子可举出点眼剂、点鼻剂、含漱剂、清淨剂、洗净剂等外用药剂，其中本发明双胍衍生物(1)、(2)或其盐添加量通常可适当占药剂总量的0.01-20wt%左右。

本发明双胍衍生物(1)、(2)或其盐可含于各种化妆料中，如含于各种乳油，ローション类，增白粉，胭脂类，化妆品类，牙粉(膏)，洗发用品，肥皂，脱毛剂，漂白剂，毛发着色剂，整发剂，浴用剂，修指甲剂，发汗防止抑制剂，防臭剂，喷雾化妆料，婴儿化妆料等等之中。

制造化妆料时，上述双胍衍生物(1)、(2)或其盐之规定量

与其它成分一起溶于水，其它溶剂或各种化妆基料中，分散或悬浮制成化妆料。双胍衍生物(1)、(2)或其盐向化妆料中的添加量可适当地占化妆料总量的0.001—1wt%左右。

以下实施例详细说明本发明双胍衍生物和含该衍生物的消毒药，但本发明并不仅限于这些实施例。

实施例 1

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - \text{辛基双胍盐酸盐}$ 制备

在 $N^1 - \text{氰基} - N^3 - \text{辛基胍}$ 20g 和 3, 4 - 二氯苄胺盐酸盐 20.2g 中加苯 200 ml，加热回流 1.5 小时。反应后室温过滤除去苯。剩余物中加 10% 乙醇水溶液，加热后室温搅拌 3 小时固化。滤取后用 10% 乙醇，水，然后用异丙醚洗净得粗制物 28.1g，乙酸乙酯再结晶得标记化合物 22.1g。

白色棱状晶 m.p. 177~179°C

元素分析 $C_{17} H_{28} Cl_2 N_5$

	C	H	N
计算	49.95	6.90	17.13
实测	49.67	7.18	17.01

实施例 2

$N^1 - (4 - \text{氯苄基}) - N^5 - (3, 4 - \text{二氯苄基})$ 双胍盐酸盐制备

在 $N^1 - \text{氰基} - N^3 - (3, 4 - \text{二氯苄基})$ 胍 20g 和 4 - 氯苄胺盐酸盐 13.5g 中加水 200 ml 后加热回流 2 小时。反应后放冷而析出结晶。滤取结晶后乙酸乙酯 300 ml 热处理所得结晶于

干燥而得标记化合物 21.89。

白色棱状晶 m.p. 238~240°C

元素分析 $C_{15} H_{15} Cl_4 N_5$

	C	H	N
计算	44.25	3.71	17.20
实测	44.19	3.66	17.17

实施例 3

N^1 -(3,4-二氯苯基)- N^5 -辛基双胍盐酸盐制造

3,4-二氯苄胺盐酸盐用等 *m o l* 3,4-二氯苄胺盐酸盐代替同于例 1 而得标记化合物 28.29。

白色棱状晶 m.p. 176~177°C

元素分析 $C_{16} H_{16} Cl_2 N_5$

	C	H	N
计算	48.68	6.64	17.74
实测	48.52	6.50	17.77

实施例 4

在 N^1 -氨基- N^5 -苄胍 20.9 和十二烷胺盐酸盐 25.49 中加苯 200 *m l*，加热回流 2 小时后同于例 1 得标记化合物 23.79。

白色棱状晶 m.p. 135~137°C

元素分析 $C_{21} H_{28} Cl N_5$

	C	H	N
计算	63.69	9.67	17.68
实测	63.47	9.41	17.73

实施例 5

N^1 - 苄基 - N^5 - 癸基双胍盐酸盐制造

十二烷胺盐酸盐用等 *m o l* 癸胺盐酸盐代替同于例 4 而得标记化合物 20.39。

白色棱状晶 m p. 133~135°C

元素分析 $C_{19} H_{34} Cl N_5$

	C	H	N
计算	62.02	9.31	19.03
实测	62.29	9.57	18.91

实施例 6

N^1 - (3,4-二氯苄基) - N^5 - (3-三氟甲基苯基) 双胍盐酸盐制造

4-氯苯胺盐酸盐用等 *m o l* 量 3-三氟甲基苯胺盐酸盐代替同于例 2 得标记化合物 23.29。

白色棱状晶 m p. 185-188°C

元素分析 $C_{16} H_{15} Cl_2 F_3 N_5$

	C	H	N
计算	43.61	3.43	15.89
实测	43.57	3.24	16.10

实施例 7

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (4\text{-溴苄基})$ 双胍盐酸

盐制造

4-氯苯胺盐酸盐用等 *m o l* 4-溴苯胺盐酸盐代替同于例 2 得标记化合物 21. 69。

白色棱状晶 m p. 223 ~ 225 °C

元素分析 $C_{15}H_{15}BrCl_2N_5$

 C H N

计算 39.90 3.35 15.51

实测 40.34 3.16 15.82

实施例 8

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (4\text{-碘苄基})$ 双胍盐酸盐

制造

4-氯苯胺盐酸盐用等 *m o l* 4-碘苯胺盐酸盐同于例 2 得标记化合物 22. 69。

白色棱状晶 m p. 215 - 217 °C

元素分析 $C_{15}H_{15}ClIN_5$

 C H N

计算 36.14 3.03 14.05

实测 36.25 2.80 14.21

实施例 9

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (2, 4\text{-二氯苄基})$ 双

胍盐酸盐制造

4-氯苯胺盐酸盐用等 *m o l* 2, 4-二氯苯胺盐酸盐代替同于例 2 而得标记化合物 20.4 g。

白色棱状晶 *m p.* 217~220°C

元素分析 $C_{15}H_{14}Cl_2N_5$

	C	H	N
计算	40.80	3.20	15.86
实测	41.25	2.93	15.79

实施例 10

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (3, 4\text{-二氯苄基})$ 双胍盐酸盐制造

4-氯苯胺盐酸盐用等 *m o l* 3, 4-二氯苯胺盐酸盐代替同于例 2 而得标记化合物 21.7 g。

白色棱状晶 *m p.* 205-208°C

元素分析 $C_{15}H_{14}Cl_2N_5$

	C	H	N
计算	40.80	3.20	15.86
实测	41.03	2.94	15.94

实施例 11

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (2, 3, 4\text{-三氯苄基})$ 双胍盐酸盐制造

4-氯苯胺盐酸盐用等 *m o l* 2, 3, 4-三氯苯胺盐酸盐代替

同于例 2 而得标记化合物 23. 29。

白色棱状晶 m p. 227~228°C

元素分析 $C_{15}H_{13}Cl_2N_5$

	C	H	N
计算	37.85	2.75	14.71
实测	38.09	2.55	14.81

实施例 12

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (3, 4\text{-二甲基苄基})$

双胍盐酸盐制造

4-氯苄胺盐酸盐用等 mol 3, 4-二甲基苄胺盐酸盐同于例 2 而得标记化合物 20. 39。

白色棱状晶 m p. 190~191°C

元素分析 $C_{17}H_{20}Cl_2N_5$

	C	H	N
计算	50.95	5.03	17.48
实测	50.66	4.78	17.56

实施例 13

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5 - (3, 4\text{-亚甲二氧苄基})$

双胍盐酸盐制造

4-氯苄胺盐酸盐用等 mol 3, 4-亚甲二氧苄胺盐酸盐代替同于例 2 而得标记化合物 25. 79。

白色棱状晶 m p. 204 ~ 206 °C

元素分析 $C_{16}H_{16}Cl_3N_2O_2$

	C	H	N
计算	46.12	3.87	16.81
实测	45.83	3.69	16.97

实施例 14

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^6 - (4 - \text{叔丁苄基})$ 双胍盐
酸盐制造

4-氯苄胺盐酸盐用等 *m o l* 4-叔丁苄胺盐酸盐同于例 2 而得
标记化合物 22.5 g。

白色棱状晶 m p. 228 ~ 230 °C

元素分析 $C_{19}H_{24}Cl_3N_6$

	C	H	N
计算	53.22	5.64	16.33
实测	52.93	5.38	16.16

实施例 15

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^6 - (4 - \text{乙硫苄基})$ 双胍盐
酸盐制造

4-氯苄胺盐酸盐用等 *m o l* 4-乙硫苄胺盐酸盐代替同于例 2
而得标记化合物 20.7 g。

白色棱状晶 m p. 199 ~ 200 °C

元素分析 $C_{17}H_{20}Cl_3N_6S$

	C	H	N
计算	47.18	4.66	16.18
实测	47.12	4.46	16.04

实施例 16

N^1 - (3, 4-二氯苄基) - N^5 - 正癸基双胍盐酸盐制造
 N^1 - 氰基 - N^5 - 辛基胍用等 *m o l* N^1 - 氰基 - N^5 - 正癸基胍代替同于例 1 而得标记化合物 24.59。

白色棱状晶 m.p. 135-137°C

元素分析 $C_{19}H_{32}Cl_2N_5$

	C	H	N
计算	52.24	7.38	16.03
实测	52.08	7.12	16.31

实施例 17

N^1 - (3, 4-二氯苄基) - N^5 - (1, 1, 3, 3-四甲丁基)双胍盐酸盐制造

N^1 - 氰基 - N^5 - 辛基胍用等 *m o l* N^1 - 氰基 - N^5 - (1, 1, 3, 3-四甲丁基)胍代替同于例 1 而得标记化合物 23.19。

白色棱状晶 m.p. 196~198°C

元素分析 $C_{17}H_{28}Cl_2N_5$

	C	H	N
计算	49.95	6.90	17.13
实测	49.78	6.81	17.01

实施例 18

N^1 - (3, 4-二氯苄基) - N^5 - 己基双胍盐酸盐制造

N^1 - 氰基 - N^3 - 辛基胍用等 *m o l* N^1 - 氰基 - N^3 - 己基胍代替同于例 1 而得标记化合物 19. 7g。

白色棱状晶 m p. 155 ~ 157°C

元素分析 $C_{15}H_{24}Cl_2N_5$

	C	H	N
计算	47.32	6.35	18.39
实测	47.21	6.17	18.50

实施例 19

N^1 - (3, 4-二氯苄基) - N^5 - (2-乙氧乙基) 双胍盐酸盐制造

N^1 - 氰基 - N^3 - 辛基胍用等 *m o l* N^1 - 氰基 - N^3 - (2-乙氧乙基) 胍代替同于例 1 而得标记化合物 23. 1g。

白色棱状晶 m p. 170 - 173°C

元素分析 $C_{13}H_{20}Cl_2N_5O$

	C	H	N
计算	42.35	5.47	18.99
实测	42.09	5.18	18.73

实施例 20

N^1 - (3, 4-二氯苄基) - N^5 - (2-(2-羟乙氧)乙基) 双胍盐酸盐制造

N^1 -氰基- N^3 -辛基胍用等 $m o l$ N^1 -氰基- N^3 -(2-羟乙氧)乙基)胍代替同于例 1 而得标记化合物 21.5 g。

白色棱状晶 $m p. 140 \sim 142^\circ C$

元素分析 $C_{13}H_{20}Cl_2N_5O_2$

	C	H	N
计算	40.59	5.24	18.20
实测	40.30	5.01	18.03

实施例 2.1

N^1 -(3,4-二氯苄基)- N^6 -(3-二乙基氨基丙基)双胍制造

N^1 -氰基- N^3 -辛基胍用等 $m o l$ N^1 -氰基- N^3 -(3-二乙基氨基丙基)胍代替同于例 1 而得粗制物,溶于甲醇 100 ml,后加当量 1 N 氢氧化钠,减压浓缩后残渣经异丙醇再结晶而得标记化合物 16.7 g。

白色棱状晶 $m p. 156 \sim 158^\circ C$

元素分析 $C_{16}H_{26}Cl_2N_6$

	C	H	N
计算	51.48	7.02	22.51
实测	51.21	6.83	22.76

下述实施例 2.2-2.6 中用适当初始原料同于实施例 1 而得各自化合物。

实施例 2.2

N^1 -(3,4-二氯苄基)- N^6 -(3-(2-乙基己氧

基)丙基)双胍盐酸盐

白色棱状晶 mp. 200—203 °C

元素分析 $C_{20}H_{34}Cl_3N_5O$

	C	H	N
计算	51.45	7.34	15.00
实测	51.12	7.62	14.82

实施例 23

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - \{ (3 - \text{异丙氧基}) \text{丙基} \}$ 双胍盐酸盐

白色棱状晶 mp. 158~160 °C

元素分析 $C_{15}H_{24}Cl_3N_5O$

	C	H	N
计算	45.41	6.10	17.65
实测	45.17	6.02	17.53

实施例 24

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - \{ (2 - \text{二乙基氨基}) \text{乙基} \}$ 双胍

白色棱状晶 mp. 137~140 °C

元素分析 $C_{15}H_{24}Cl_2N_6$

	C	H	N
计算	50.14	6.73	23.39
实测	50.01	6.48	23.15

实施例 2 5

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - [(3 - \text{丁基}) \text{丙基}] \text{双}$

胍盐酸盐

白色棱状晶 m p. 181—184°C

元素分析 $C_{18}H_{28}Cl_2N_5O$

	C	H	N
计算	46.78	6.38	17.05
实测	46.49	6.27	17.21

实施例 2 6

$N^1 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) - N^5 - [3 - (\text{二正丁氨基}) \text{丙}$

基]双胍 2 盐酸盐

白色棱状晶 m p. 122~124°C

元素分析 $C_{30}H_{50}Cl_2N_6$

	C	H	N
计算	47.82	7.22	16.73
实测	47.72	7.01	16.65

实施例 2 7

$N^1 - (4 - \text{氯苄基}) - N^5 - \text{环己甲基双胍盐酸盐制造}$

$N^1 - \text{氟基} - N^5 - (3, 4 - \text{二氯苄基})$ 胍用等 $m o l N^1 - \text{氟基} - N^5 - \text{环己甲基胍}$ 代替同于例 2 而得标记化合物 20.4g。

白色棱状晶 m p. 240~241°C

元素分析 $C_{15}H_{23}Cl_2N_5$

	C	H	N
计算	52.33	6.73	20.34
实测	52.24	6.61	20.48

实施例 28

N^1 - (4-氯苯基) - N^5 - (3-三氟甲基苯基) 双胍盐酸盐制造

N^1 - 氟基 - N^3 - (3,4-二氯苄基) 胍用等 *m o l* N^1 - 氟基 - N^3 - (3-三氟甲基苯基) 胍代替同于例 2 而得标记化合物 22.79。

白色棱状晶 mp. 213~215°C

元素分析 $C_{15}H_{14}Cl_2F_3N_5$

	C	H	N
计算	45.93	3.60	17.86
实测	46.03	3.55	18.04

实施例 29

N^1 - (4-氯苯基) - N^5 - (4-乙硫苯基) 双胍盐酸盐制造

N^1 - 氟基 - N^3 - (3,4-二氯苄基) 胍用等 *m o l* N^1 - 氟基 - N^3 - (4-乙硫苯基) 胍代替同于例 2 而得标记化合物 20.769。

白色棱状晶 mp. 243~245°C

元素分析 $C_{16}H_{18}Cl_2N_5S$

	C	H	N
计算	50.00	4.98	18.22
实测	50.04	4.82	18.10

实施例 30

N^1 - (4-氯苄基) - N^6 - (4-氯苄基) 双胍盐酸盐制造
 N^1 - 氰基 - N^3 - (3,4-二氯苄基) 胍用等 *mol* N^1 -
 氰基 - N^3 - (4-氯苄基) 胍代替同于例 2 而得标记化合物 21.6
 g。

白色棱状晶 m p. 225 ~ 227 °C

元素分析 $C_{15}H_{10}Cl_3N_5$

	C	H	N
计算	48.34	4.33	18.79
实测	48.32	4.19	18.86

实施例 31

N^1 - (4-氯苄基) - N^5 - (2,4-二氯苄基) 双胍盐酸
 盐制造

N^1 - 氰基 - N^3 - (3,4-二氯苄基) 胍用等 *mol* N^1 -
 氰基 - N^3 - (2,4-二氯苄基) 胍代替同于例 2 而得标记化合物
 20.1 g。

白色棱状晶 m p. 234 ~ 236 °C

元素分析 $C_{15}H_{10}Cl_4N_5$

	C	H	N
计算	44.25	3.71	17.20
实测	44.42	3.50	16.95

实施例 3 2

N^1 -(4-氯苄基)- N^5 -(4-乙酰氨基苄基)双胍盐酸盐
制造

N^1 -氰基- N^3 -(3,4-二氯苄基)胍用等 *mol* N^1 -
氰基- N^3 -(4-乙酰氨基苄基)胍代替同于例 2 而得标记化合物
18.69。

白色棱状晶 m.p. 253~255°C

元素分析 $C_{16}H_{18}Cl_2N_6O$

	C	H	N
计算	50.40	4.76	22.04
实测	50.63	4.51	21.92

实施例 3 3

N^1 -(4-氯苄基)- N^5 -(3,4-亚甲二氧苄基)双胍
盐酸盐制造

N^1 -氰基- N^3 -(3,4-二氯苄基)胍用等 *mol* N^1 -
氰基- N^3 -(3,4-亚甲二氧苄基)胍代替同例 2 而得标记化
合物 19.79。

白色棱状晶 m.p. 237~239°C

元素分析 $C_{16}H_{15}Cl_2N_5O_2$

	C	H	N
计算	48.93	4.11	8.69
实测	48.76	3.95	8.47

实施例 3 4

$N^1 - (4\text{-氯苄基}) - N^5 - (3,4\text{-亚甲二氧苄基})$ 双胍
盐酸盐制造

$N^1 - \text{氰基} - N^3 - (3,4\text{-二氯苄基})$ 胍用等 *m o l* $N^1 - \text{氰基} - N^3 - (3,4\text{-亚甲二氧苄基})$ 胍代替同于例 2 而得标记化合物 22.49。

白色棱状晶 m p. 231~233°C

元素分析 $C_{16}H_{17}Cl_2N_5O_2$

	C	H	N
计算	50.27	4.48	18.32
实测	50.44	4.29	18.31

实施例 3 5

$N^1 - (4\text{-氯苄基}) - N^5 - \text{辛基}$ 双胍盐酸盐制造

3,4-二氯苄胺盐酸盐用等 *m o l* 2,4-氯苄胺盐酸盐代替同于例 1 而得标记化合物 21.39。

白色棱状晶 m p. 156~158°C

元素分析 $C_{17}H_{29}Cl_2N_5$

	C	H	N
计算	54.54	7.81	18.71
实测	54.76	7.68	18.69

实施例 3 6

N^1 - (4-氯苄基) - N^5 - (4-氯苄基) 双胍盐酸盐制造
用 N^1 - 氰基 - N^3 - (4-氯苄基) 胍 20.85g 和 4-氯苄胺盐酸盐 17.89 同于例 1 得标记化合物 21.49。

白色棱状晶 m.p. 200~202°C

元素分析 $C_{16}H_{18}Cl_2N_5$

	C	H	N
计算	49.69	4.69	18.11
实测	49.62	4.61	18.37

实施例 3 7

N^1 - (4-氯苄基) - N^5 - 癸基双胍盐酸盐制造
4-氯苄胺盐酸盐用等 m.o.l 癸胺盐酸盐代替同于例 3 6 而得标记化合物 24.39。

白色棱状晶 m.p. 161~163°C

元素分析 $C_{19}H_{23}Cl_2N_5$

	C	H	N
计算	56.71	8.27	17.40
实测	56.60	8.12	17.63

实施例 3 8

$N^1 - (4 - \text{氯苄基}) - N^5 - \text{十二烷基双胍盐酸盐}$ 制造

4-氯苄胺盐酸盐用等 *m o l* 十二烷胺盐酸盐代替同于例 3 6 而得标记化合物 22.39。

白色棱状晶 *m p.* 158—160°C

元素分析 $C_{21}H_{37}Cl_2N_5$

	C	H	N
计算	58.59	8.66	16.27
实测	58.41	8.53	16.55

实施例 3 9

$N^1 - (4 - \text{氯苄基}) - N^5 - \text{异丁基双胍盐酸盐}$ 制造

4-氯苄胺盐酸盐用等 *m o l* 异丁胺盐酸盐代替同于例 3 6 而得标记化合物 18.79。

白色棱状晶 *m p.* 219~221°C

元素分析 $C_{13}H_{21}Cl_2N_5$

	C	H	N
计算	49.06	6.65	22.01
实测	48.87	6.52	22.23

实施例 4 0

$N^1 - (4 - \text{氯苄基}) - N^5 - (3, 4 - \text{二氯苄基}) \text{双胍盐酸盐}$ 制造

4-氯苄胺盐酸盐用等 *m o l* 3, 4-二氯苄胺盐酸盐代替同于

例 3 6 而得标记化合物 21.79。

白色棱状晶 m p. 183~185°C

元素分析 $C_{15}H_{15}Cl_4N_5$

	C	H	N
计算	44.25	3.71	17.20
实测	44.37	3.66	17.42

实施例 4 1

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苯基}) - N^6 - (3, 4\text{-亚甲二氧苯基})$ 双胍盐酸盐制造

用 $N^1 - \text{氰基} - N^3 - (3, 4\text{-二氯苯基})$ 胍 21.59 和 4-亚甲二氧苄胺盐酸盐 18.89 同于例 1 而得标记化合物 27.39

白色棱状晶 m p. 175~177°C

元素分析 $C_{16}H_{16}Cl_2N_5O_2$

	C	H	N
计算	46.12	3.87	16.81
实测	46.01	3.76	16.97

实施例 4 2

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苯基}) - N^6 - \text{己基双胍盐酸盐}$ 制造

3, 4-亚甲二氧苄胺盐酸盐用等 *m o l* 己胺盐酸盐代替同于例 4 1 而得标记化合物 22.39。

白色棱状晶 m p. 154~156°C

元素分析 $C_{14}H_{22}Cl_2N_5$

	C	H	N
计算	45.85	6.05	19.10
实测	45.66	6.17	19.03

实施例 4 3

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5\text{-癸基双胍盐酸盐}$ 制造
 $3, 4\text{-亚甲二氧苄胺盐酸盐}$ 用等 *m o l* 癸胺盐酸盐代替同于例
 4 1 而得标记化合物 24.2 g。

白色棱状晶 m p. 131~133°C

元素分析 $C_{18}H_{30}Cl_2N_5$

	C	H	N
计算	51.13	7.15	6.56
实测	51.02	7.32	16.37

实施例 4 4

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5\text{-辛基双胍乳酸盐}$ 制造

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5\text{-辛基双胍盐酸盐}$ 20 g 溶
 于甲醇 200 ml 中, 加 5 N $NaOH$ 24.5 ml, 蒸馏除去溶
 剂。残留白色固体水洗净后悬浮于水 200 ml 中, 加乳酸 13 g 后
 加热溶解。滤取冰冷析出结晶而得标记化合物 12.14 g。

白色棱状晶 m p. 45~46°C

实施例 4 5

$N^1 - (3, 4\text{-二氯苄基}) - N^5\text{-辛基双胍乙醇酸盐}$ 制造
 乳酸用乙醇酸代替于例 4 4 而得标记化合物。

白色棱状晶 m p. 109~110°C

实施例 4 6

N¹ - (3, 4-二氯苄基) - N⁵ - 辛基双胍-甲磺酸盐制造
乳酸用甲磺酸代替同于例 4 4 而得标记化合物。

白色棱状晶 m p. 174~176°C

实施例 4 7

N¹ - (3, 4-二氯苄基) - N⁵ - 辛基双胍氢溴酸盐制造
乳酸用 47% 氢溴酸代替同于例 4 4 而得标记化合物。

白色棱状晶 m p. 120~121°C

实施例 4 8

N¹ - (3, 4-二氯苄基) - N⁵ - 辛基双胍磷酸盐制造
乳酸用磷酸代替同于例 4 4 而得标记化合物。

白色棱状晶 m p. 96~98°C

实施例 4 9

N¹ - (3, 4-二氯苄基) - N⁵ - 辛基双胍二甲磺酸盐制造
N¹ - (3, 4-二氯苄基) - N⁵ - 辛基双胍盐酸盐 25 g 溶
于甲醇 250 ml 中, 加 5 N NaOH 30.6 ml 蒸馏除去溶剂。
残留白色固体水洗净后溶于丙醇 500 ml 中, 加甲磺酸 14.7g。
滤取析出结晶, 用乙醇-乙醚再结晶而得标记化合物 25.8g。

白色棱状晶 m p 171-172°C

元素分析 C₁₇H₂₇Cl₂ · 2CH₃SO₃H

	C	H	N
计算	40.42	6.25	12.41
实测	40.40	6.55	12.31

参考例

$N^1 - (3, 4 - 2 \text{ 氯苄基}) - N^2 - \text{靛胍}$ 制造

3, 4-二氯苄胺盐酸盐 63.7g (300 mm) 和双胍胺钠盐 30.9g (1.1 eq) 溶于乙腈 950 ml (15 V) 中, 加热回流 3 小时。蒸馏除去溶剂, 残渣 (白色固体) 中加水 600 ml, 分散洗净。滤取所得结晶, 用二氯甲烷 600 ml 分散洗净。为确认残存胺, 再用水 600 ml, 二氯甲烷 500 ml 分散洗净后滤取结晶, 60 °C 过夜干燥而得标记化合物 57.7g (78.9%)。

白色结晶 mp. 173 °C

元素分析 C, H, Cl, N,

	C	H	N
计算	44.47	3.32	23.05
实测	44.32	3.08	23.30

实施例 50

$N^1 - (3, 4 - 2 \text{ 氯苄基}) - N^2 - \text{辛基双胍二盐酸盐}$ 制造

$N^1 - (3, 4 - 2 \text{ 氯苄基}) - N^2 - \text{靛胍}$ 10.0g (41.1 mm) 和正辛胺 5.31g (1.0 eq.) 悬浮在二甲苯 100 ml 中, 加浓盐酸 3.5 ml (1.1 eq.), 搅拌数分钟。用 Dean-Stark 凝汽器回流反应 8 小时。蒸馏除去溶剂, 用乙醇共沸除去二甲苯。残渣溶于 70% 乙腈 40 ml 中, 加浓盐酸 6.8 ml (2.0 eq.). 再加 70% 乙腈 90 ml 再结晶。滤取所得结晶, 60 °C 干燥过夜, 得白色结晶生成物 14.3g (78.2%)。该粗结晶用 70% 乙腈 (6-7 V) 2 次再结晶得标记化合物 7.16g (50.1%)。

mp. 176-178 °C

元素分析 C₁₇H₂₈Cl₂N₅

	C	H	N
计算	45.86	6.56	15.73
实测	45.54	6.66	15.79

生成的化合物用含水率高的溶剂 (CH₃ CN, 乙醇) 再结晶,
变成同于例 1 所得的一盐酸盐。

消毒药处方例 1

例 1 单型双胍衍生物

5 g

非离子表面活性剂

3.75 g

(聚环氧乙烷苯基醚)

注射用蒸馏水

适量

总量

100 ml

消毒药处方例 2

例 1 单型双胍衍生物

0.5 g

非离子表面活性剂

0.375 g

(聚环氧乙烷苯基醚)

乙醇

83 ml

注射用蒸馏水

适量

总量

100 ml

抗菌活性试验

用各例化合物试验对各种菌的抗菌作用, 按日本化学疗法学会标准法求出最小增值阻止浓度 (MIC)。培养基用感受性培养盘

(CHEMOTHERAPY, vol. 29, No. 1, 76-79, 1981)

并且对照药葡萄糖酸洗必泰 (住友制药 (株) 制造的商品名“ビビテン”)

同样试验。结果列于表 1。

各种菌调为 1×10^6 菌数/ml (O.D. 600 nm 下

0.07-0.16)。

表 1

菌 种	MIC $\mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml)						
	实施例 1	2	3	4	5	6	7
1 S. aureus FDA 209P	1.56	1.56	3.13	1.56	0.78	3.13	1.56
2 S. aureus MRSA 57	1.56	3.13	3.13	1.56	1.56	3.13	1.56
3 E. coli NIHJ JC-2	100	12.5	6.25	100	50	12.5	6.25
4 K pneumoniae NCTC 9632	—	—	—	—	—	—	—
5 S. marcescens IFO 12648	100	25	100	100	50	25	25
6 P. aeruginosa ATCC 1045	100	25	100	100		100	50
7 A. calcoaceticus Ac-54	25	12.5	12.5	100	25	12.5	6.25

表 1 (续)

菌 种	实施例 8	MIC $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10^6 cells/ml)											
		供 试 化 合 物											
		9	10	11	12	13	14						
S. aureus FDA 209P	1.56	1.56	0.78	1.56	1.56	12.5	1.56						
S. aureus MRSA 57	1.56	1.56	0.39	0.78	1.56	12.5	1.56						
E. coli NIHJ JC-2	12.5	25	6.25	6.25	12.5	50	100						
K. pneumoniae NCTC 9632	—	—	—	—	—	—	—						
S. marcescens IFO 12648	25	25	6.25	12.5	25	50	50						
P. aeruginosa ATCC 1015	100	100	25	50	50	100	100						
A. calcoaceticus Ac-54	12.5	6.25	3.13	6.25	12.5	100	6.25						

表 1 (续)

菌 种	MIC $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10^6 cells/ml)									
	实施例 15	16	17	18	19	20	21			
<i>S. aureus</i> FDA 209P	3.13	1.56	1.56	0.78	6.25	6.25	12.5			
<i>S. aureus</i> MRSA 57	3.13	1.56	1.56	0.78	6.25	6.25	12.5			
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	25	100	100	12.5	25	25	100			
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 9632	—	—	—	—	—	—	—			
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	100	100	100	12.5	50	50	100			
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 10145	100	100	100	100	100	100	100			
<i>A. calcoaceticus</i> Ac-54	12.5	100	12.5	6.25	50	50	100			

表 1 (续)

菌 种	MIC $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10^6 cells/ml)						
	实施例 22	23	24	供 试 化 合 物			
S. aureus FDA 209P	1. 56	3. 13.	6. 25	1. 56	6. 25	27	
S. aureus MRSA 57	1. 56	3. 13	6. 25	1. 56	6. 25	6. 25	
E. coli NIHJ JC-2	100	50	100	25	50	25	
K. pneumoniae NCTC 9632	—	—	—	—	25	—	
S. marcescens IFO 12648	100	50	100	25	100	50	
P. aeruginosa ATCC 10145	100	100	100	100	100	100	
A. calcoaceticus Ac-54	100	50	100	25	100	12. 5	

表 1 (续)

菌 种	MIC $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10^6 cells/ml)									
	实施例 28	29	30	31	32	33	34			
<i>S. aureus</i> FDA 209P	6.25	6.25	3.13	1.56	25	50	25			
<i>S. aureus</i> MRSA 57	6.25	6.25	0.78	0.78	12.5	50	25			
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	25	12.5	12.5	12.5	100	100	100			
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 9632	—	—	—	—	—	—	—			
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	50	25	12.5	12.5	100	100	100			
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 10145	100	100	25	25	100	100	100			
<i>A. calcoaceticus</i> Ac-54	12.5	12.5	6.25	6.25	100	100	100			

表 1 (续)

株 号	菌 种	MIC $\mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml)							
		实施例 35	供 试 化 合 物						
		36	37	38	39	40	41		
1	S. aureus FDA 209P	3.13	1.56	6.25	12.5	1.56	12.5		
2	S. aureus MRSA 57	3.13	1.56	6.25	12.5	1.56	6.25		
3	E. coli NIHJ JC-2	100	100	100	50	12.5	25		
4	K. pneumoniae NCTC 9632	—	—	—	50	—	—		
5	S. marcescens IFO 12648	100	100	100	100	12.5	25		
6	P. aeruginosa ATCC 10145	100	100	100	100	100	100		
7	A. calcoaceticus Ac-54	25	100	100	50	6.25	25		

表 1 (续)

菌 种	MIC $\mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml)									
	实施例 42	43	44	45	46	49	对照			
1 S aureus FDA 209P	3.13	6.25	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56			
2 S aureus MRSA 57	3.13	6.25	1.56	1.56	3.13	3.13	1.56			
3 E coli NIHJ JC-2	12.5	100	100	100	100	100	1.56			
4 K pneumoniae NCTC 9632	—	50	—	—	—	—	—			
5 S. marcescens IFO 12648	6.25	100	100	100	100	100	25			
6 P. aeruginosa ATCC 10145	6.25	100	100	100	100	100	100			
7 A. calcoaceticus Ac-54	12.5	100	25	25	25	50	12.5			

杀菌活性试验

实施例 1 和 2 所得化合物参照酚系数测定法室温 (25 °C) 经短时间处理测定杀菌活性。

(1) 使用培养基

试验菌前培养用 Mueller Hinton Broth (DIFCD)。杀菌处理后试验液中生存菌增菌培养基中用消毒剂非活化培养基的 SCDLP 培养基 (日本制药 (株) 制造的 “タイコ”)。

(2) 试验方法

各例化合物溶于蒸馏水中, 调为试验浓度的 2 倍浓度, 无菌过滤后, 以所要求试验浓度范围进行 1/2 阶段稀释后将 50 μ l 分注入 96 孔穴微型板中。2 次进行 16 小时前培养的试验菌, 为消除培养基的影响而用灭菌蒸馏水调为 10^8 cell/ml (O. D. 660nm 下 0.3), 然后用 5 ml 或 10 ml 灭菌蒸馏水 1/100 稀释达到 10^6 cell/ml, 将与微型板中 50 μ l 被试验相同的 50 μ l 注入混合。1 或 3 分钟后从微型板中取出被试验液 5 μ l, 悬浮在 150 μ l 非活化培养基中, 37 °C 培养 16--18 小时。试验液中菌生死用浊度判定, 1 或 3 分钟后求出最小杀菌浓度, 结果列于表 2。

表 2

菌 种	最小杀菌浓度 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10^6 cells/ml)						
	实施例 1			实施例 2			对 照 药
	1分	3分	1分	3分	1分	3分	
<i>S. aureus</i> FDA 209P	12.5	3.13	500	100	>1000	25	
<i>S. aureus</i> MRSA 57	6.25	≤ 1.56	200	.25	>1000	50	
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	3.13	≤ 1.56	25	6.25	12.5	6.25	
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 9632	3.13	3.13	12.5	12.5	3.13	≤ 1.56	
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	6.25	≤ 1.56	25	6.25	12.5	6.25	
<i>A. calcoaceticus</i> Ac-54	3.13	3.13	12.5	6.25	6.25	6.25	
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 10145	3.13	3.13	12.5	6.25	12.5	6.25	
<i>P. cepacia</i> 2315-C0010	200	50	200	50	>1000	>1000	

如上述本发明单型双胍衍生物(1)或其盐具有高杀菌作用和抗菌作用,宜作人畜皮肤等消毒药。

下述本发明双型双胍衍生物(2)实施例。

实施例 5 1

1, 1'-[1, 3-环己烷双(亚甲基)]-双[5-(4-氯苯基)双胍]2 盐酸盐制造

1, 3-双(氨基甲基)环己烷2 盐酸盐 3.3 g (0.15 mol) 和双胍胺钠 2.6 g (0.3 mol) 在丁醇中 140℃回流 12 小时得 1, 1'-[1, 3-环己烷双(亚甲基)]-双(3-胍) 5.1.3 g。

生成物 5.52 g (0.02 mol) 和对氯苯胺盐酸盐 6.56 g (0.04 mol) 加入 β -氧乙醚(商品名: セロソルフ) 中, 140℃回流 3 小时进行反应得生成物 4.3 g。生成物用水和乙醇混合溶剂再结晶精制得标记化合物。

白色棱状晶 mp. 245~248℃

NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆) δ :

1.1-1.9 (m, 8H), 2.8-3.5 (m, 6H),
6.95 (bs), 7.37 (dd, 4H, J=9 Hz),
7.90 (bs)

实施例 5 2

1, 1'-[1, 3-环己烷双(亚甲基)]-双[5-(4-碘苯基)双胍]2 盐酸盐制造

实施例 5 1 中对氯苯胺盐酸盐用等 mol 对碘苯胺盐酸盐代替同

于例 5-1 而得标记化合物 (收率 5.1 g)

白色棱状晶 m.p. 259~261°C

实施例 5 3

1, 1'-[1, 3-环己烷双(亚甲基)]-双[5-(4-溴苯基)双胍] 2 盐酸盐制造

对氯苯胺盐酸盐用等 mol 对溴苯胺盐酸盐代替同于例 5 1 而得标记化合物 (收率 4.7 g)。

白色棱状晶 m.p. 265~267°C

实施例 5 4

1, 1'-[1, 3-环己烷双(亚甲基)]-双[5-(2, 4-二氯苯基)双胍] 2 盐酸盐制造

对氯苯胺盐酸盐用等 mol 2, 4-二氯苯胺盐酸盐代替同于例 5 1 而得标记化合物 (收率 5.7 g)。

白色棱状晶 m.p. 261~265°C

实施例 5 5

1, 1'-[1, 3-环己烷(亚甲基)]-双[5-(2, 4-二氟苯基)双胍] 2 盐酸盐制造

对氯苯胺盐酸盐用等 mol 2, 4-二氟苯胺盐酸盐代替同于例 5 1 而得标记化合物 (收率 4.1 g)。

白色棱状晶 m.p. 212~215°C

实施例 5 6

1, 1'-[1, 3-环己烷双(亚甲基)]-双[5-(4-叔丁苯基)双胍] 2 盐酸盐制造

对氯苯胺盐酸盐用等 mol 对叔丁苯胺盐酸盐代替同于例 5 1 而

得标记化合物(收率3.69)。

白色棱状晶 m p. 194~197°C

实施例 57

1, 1'-[1, 3-环己烷双(亚甲基)]-双[5-(3, 4-二甲基苯胺)双胍]2盐酸盐制造

对氯苯胺盐酸盐用等 m o l 3, 4-二甲基苯胺盐酸盐代替同于例 51 而得标记化合物(收率3.89)。

微黄色棱状晶 m p. 162~166°C

实施例 58

1, 1'-[1, 3-环己烷双(亚甲基)]-双[5-(4-乙硫苯基)双胍]制造

对氯苯胺盐酸盐用等 m o l 对乙硫苯胺盐酸盐代替同于例 51 而得标记化合物(收率5.49)。

m p. 110~113°C

实施例 59

1, 1'-[1, 3-环己烷双(亚甲基)]-双[5-(3-三氟甲基苯基)双胍]2盐酸盐制造

对氯苯胺盐酸盐用等 m o l 对三氟甲基苯胺盐酸盐代替同于例 51 而得标记化合物(收率2.59)。

白色棱状晶 m p. 240~242°C

实施例 60

1, 1'-[1, 3-环己烷双(亚甲基)]-双[5-(2-乙基己基)双胍]制造

对氯苯胺盐酸盐用等 m o l 对(2-乙基己基)苯胺盐酸盐代替

同于例 5 1 而得标记化合物 (收率 4.6 g)。

白色棱状晶 m.p. 105~107°C

实施例 6 1

1, 1' - [1, 3-环己烷双(亚甲基)]-双[5-(3, 4-二氯苄基)双胍] 2 盐酸盐制造

对氯苄胺盐酸盐用等 m.o.l 3, 4-二氯苄胺盐酸盐代替同于例 5 1 而得标记化合物 (收率 5.3 g)。

白色棱状晶 m.p. 231~233°C

实施例 6 2

1, 1' - [1, 3-环己烷双(亚甲基)]-双[5-(3, 4-二氯苄基)双胍] 2 盐酸盐制造

对氯苄胺盐酸盐用等 m.o.l 3, 4-二氯苄胺盐酸盐代替同于例 5 1 而得标记化合物 (收率 3.7 g)。

白色棱状晶 m.p. 259~261°C

实施例 6 3

1, 1' - [1, 3-环己烷(亚甲基)]-双(5-苄基双胍) 2 盐酸盐制造

对氯苄胺盐酸盐用等 m.o.l 苄胺盐酸盐代替同于例 5 1 而得标记化合物 (收率 5.9 g)。

白色棱状晶 m.p. 208~211°C

实施例 6 4

1, 1' - [1, 3-环己烷双(亚甲基)]-双[5-(4-氯苄基)双胍] 2 盐酸盐制造

对氯苯胺盐酸盐用等 $m o l$ 4-氯苯胺盐酸盐代替同于例 5 1 而得标记化合物 (收率 4.4 g)。

白色棱状晶 $m p$: $204 \sim 207^{\circ}C$

消毒药处方例 1

实施例 5 1 的乙醇酸盐

5 g

非离子表面活性剂

3.75 g

(聚环氧乙烷基醚)

注射用蒸馏水

适量

总量

100 ml

消毒药处方例 2

实施例 5 1 的乙醇酸盐

0.5 g

非离子表面活性剂

0.375 g

(聚环氧乙烷基醚)

乙醇

83 ml

注射用蒸馏水

适量

抗菌活性试验

100 ml

考查实施例 5 1—6 4 所得化合物对各种菌的抗菌作用, 其中采用与前述同样的日本化学疗法学会标准法求出最小增值阻止浓度 (MIC), 结果列于表 3。

表 3

菌 种	MIC $\mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml)						
	实施例 51	52	53	54	55	56	57
<i>S. aureus</i> FDA 209P	0.39	0.39	0.39	0.78	3.13	3.13	1.56
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.39	0.39	0.39	0.39	3.13	1.56	1.56
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	3.13	6.25	3.13	6.25	25	25	12.5
<i>S. typhi</i> NCTC 8393	1.56	6.25	3.13	6.25	6.25	12.5	6.25
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	6.25	12.5	6.25	50	50	50	50
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 10145	12.5	100	25	50	100	>100	100
<i>C. albicans</i> IFO 1385	3.13	6.25	6.25	6.25	25	50	100
<i>A. fumigatus</i> IFM 4942	125	250	125	250	400	>400	>400

表 3 (续)

菌 种	MIC $\mu\text{g}/\text{ml}$ (10^6 cells/ml)						
	供 试 化 合 物		对 照				对照
	实施例 59	61	62	63	64	64	
<i>S. aureus</i> FDA 209P	1.56	3.13	0.78	3.13	1.56	1.56	1.56
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	1.56	1.56	0.39	1.56	1.56	1.56	0.78
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	12.5	12.5	6.25	25	25	25	1.56
<i>S. typhi</i> NCTC 8393	6.25	12.5	6.25	25	6.25	6.25	1.56
<i>S. marcescens</i> IPO 12648	25	50	25	50	25	25	25
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 10145	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100
<i>C. albicans</i> IPO 1385	100	100	6.25	100	100	100	5
<i>A. fumigatus</i> IFM 4942	>200	>200	125	>200	>200	>200	>200